

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Erlangen

Direktor: Prof. Dr. med. N. Henning

---

# **Untersuchungen über die Wirksamkeit anti-atherosklerotischer Präparate**

I. Mitteilung:

**Die Beeinflussung der Serumlipide durch ein  
Multivitamin-Hormon-Präparat und  $\beta$ -Sitosterin**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde an der  
Hohen Medizinischen Fakultät  
der  
Friedrich-Alexander-Universität  
zu Erlangen



vorgelegt von  
Bernhard Doebl  
aus Passau



Dekan: Prof. Dr. E. Schreck

Referent: Prof. Dr. N. Henning

~~Conferent: Prof. Dr. F. May~~

Tag der mündlichen Prüfung: 25. Juli 1961

*Sonderdruck*

# M EDIZINISCHE K LINIK

**DIE WOCHENSCHRIFT FÜR KLINIK UND PRAXIS**

Schriftleitung: Herbert Begemann, Hans-Werner Koeppel,  
Annemarie Wettley, Hermann Heisler  
Verlag Urban & Schwarzenberg, München · Berlin

---

57. Jahrgang, Nr. 1 — 5. Januar 1962 — S. 16—20

---

Alle Rechte, auch die des Nachdrucks,  
der photomechanischen Wiedergabe und der Übersetzung, vorbehalten

---

## **Untersuchungen über die Wirksamkeit antiathero- sklerotischer Präparate**

### **I. Mitteilung: Die Beeinflussung der Serumlipide durch ein Multivitamin-Hormon-Präparat und $\beta$ -Sitosterin<sup>1)</sup>**

Von H. Schön, L. Demling, B. Doebl, H. Bunte und G. Berg

*Aus der Medizinischen Klinik der Universität Erlangen,  
Direktor: Prof. Dr. med. N. Henning*

---



Nach Darlegung der wichtigsten Daten der Beziehung zwischen Cholesterinstoffwechsel und Atherogenese wird über die Beeinflussung der Serumlipide, besonders des Serumcholesterins durch zwei Medikamente (Hormo-Gerobion und  $\beta$ -Sitosterin) berichtet. Bei beiden Präparaten wurde nachgewiesen, daß der Gesamt-Cholesterinspiegel in etwa 50% der Fälle sank. Das freie Cholesterin, das Gesamtfett und die Phosphatide führten annähernd gleichsinnige Bewegungen aus.

Wenn wir über die Ätiologie und Pathogenese der degenerativen Arteriopathien, die zur Atherosklerose führen, bisher nur sehr unzulänglich orientiert sind, weil hierbei verschiedenartige Schäden zur gleichen Reaktion der Gefäßwand führen, so wird die Frage nach einer wirksamen Behandlung dieser Erkrankung durch Zunahme der relativen Erkrankungshäufigkeit mit steigender Dringlichkeit gestellt. Die Beeinflussung des Fettstoffwechsels stellt dabei nur eine von mehreren therapeutischen Möglichkeiten dar. Dennoch läßt sich der Effekt eines Therapieversuches hierbei durch Untersuchung der Serumlipide mit einer gewissen Sicherheit erfassen. Ob es richtig ist, das angeblich besonders leicht meßbare Serumcholesterin als Maßstab für die Wirkung zu benutzen, muß allerdings vorläufig offengelassen werden.

Der Beginn der Atheromatose geht mit einer Anhäufung von Fettsubstanzen, die sich als Plaques an der Oberflächenschicht der Intima und Media festsetzen, einher. Es handelt sich hierbei vorwiegend um Cholesterin und Triglyzeride. Bereits 1910 fand *Windaus*, daß die atherosklerotische Gefäßwand bedeutend mehr Cholesterin als die normale enthält [26]. Der Körper synthetisiert aus Essigsäurebruchstücken unter Mitwirkung des Koenzym A (einem Ferment, das als Katalysator im intermediären Stoffwechsel eine große Rolle spielt) Cholesterin. Die Cholesterinsynthese ist von amerikanischen und deutschen Forschern in jüngster Zeit aufgeklärt worden [4]. Cholesterin kommt im Körper in zwei Formen vor:

1. als Plasmacholesterin und
2. als Organcholesterin.

Es wird entweder als endogenes Cholesterin im Körper selbst gebildet oder als exogenes mit der Nahrung aufgenommen. In biologischen Versuchen verfütterte man Hunden und Kaninchen in Öl gelöstes Cholesterin und fand dabei eine Abnahme der Cholesterinsynthese in der Leber. *Gould* bestätigte dieses Ergebnis, da er in Leberschnitten von Tieren, die vorher Cholesterin aufgenommen hatten, weniger neugebildetes Cholesterin nachweisen konnte. Nahrungscholesterin kann demnach,

in mäßigen Mengen verabfolgt, die Cholesterinsynthese in der Leber hemmen, ohne den Gesamtcholesterinbestand zu ändern; das hat zu der Annahme einer Eigenregulation der Cholesterinsynthese geführt.

Cholesterin wird vom Darm resorbiert und über den Ductus thoracicus in Organe und Fettdepots weitergeleitet. Fördernde Faktoren zur Resorption des Cholesterins sind Galle und Fett. Aber auch ohne Fett wird Cholesterin vom Darm resorbiert, wenn es in fein verteiltem Zustand vorliegt.

In den Cholesterinstoffwechsel greifen verschiedene Wirkstoffe ein:

1. Hormone, wobei Hypophysenvorderlappen, Schilddrüse und Sexualwirkstoffe eine wesentliche Rolle spielen und 2. lipotrope Substanzen, wie Cholin, Methionin, Betain, Inosit und Vitamine des B-Komplexes, die die Zufuhr und den Abtransport des Lebercholesterins regeln.

Im Blut sind Cholesterin und Estercholesterin an Serum-eiweißkörper gebunden. Mit ihnen bildet es Symplexe (Lipoproteide) [15].

Die Charakterisierung dieser Lipoproteide ist von *Gofman* zur Aufstellung des „Atheroskleroseindex“ benutzt worden [10]; denn die leichten Lipoproteide (St 10 bis 30) sollen in engem Zusammenhang mit der Atherogenese stehen [27]. Die Brauchbarkeit dieses Index ist von anderen Autoren angezweifelt worden. Die Aussagekraft der Lipoproteidbestimmung übertrifft die der Cholesterin- und Gesamtfettbestimmung nicht.

Der Cholesterinspiegel im Serum beträgt normalerweise 140 bis 200 mg<sup>0/0</sup>, wobei zwei Drittel auf das Estercholesterin entfallen. Geht Cholesterin verloren, so wird es im Verlauf von etwa 12 Tagen regeneriert und zwar in einer Menge von rund 546 mg täglich [15].

Neben dem Cholesterin sollen die Phospholipide in der Entwicklung der Atherosklerose eine Rolle spielen. Sie sind für das In-Lösung-Halten des Blutfettes erforderlich. Das Verhältnis von Cholesterin zu Phospholipiden soll nach *Schettler* für die Stabilität des zirkulierenden hydrophoben Cholesterins von Bedeutung sein. Dieser Cholesterin-Phospholipid-Quotient liegt normalerweise

bei 1. In der Erhöhung dieses Quotienten soll ein begünstigender Faktor für die Cholesterinphanerose in der Intima der Gefäße zu erblicken sein [16].

In den letzten Jahren wurde von einigen Autoren die Vermehrung der Triglyzeride im Serum bei der Atherosklerose besonders herausgestellt. Welchem der drei wesentlichen Fettinhaltsstoffe des Serums (Cholesterin, Phospholipide, Neutralfett) die prävalierende Rolle bei der Atherogenese zukommt, ist eine noch offene Frage.

Auf Grund der Tatsache, daß sich bei einem großen Teil der Atherosklerosekranken eine Störung im Triglyzeridtransport nachweisen läßt, erscheint es notwendig, den Zusammenhang zwischen der Plasmaverweildauer verschiedener Fette und der Atherogenese zu überprüfen.

Maßnahmen zur Normalisierung pathologischer Lipid- und Lipoproteidverhältnisse können an verschiedenen Punkten ansetzen:

1. *Ernährung.* Es ist erwiesen, daß eine fettarme oder fettfreie Diät, über lange Zeit angewandt, zu einer Senkung des Lipid- und Cholesterinspiegels führt; cholesterinarme Kost allein vermag dies nicht. Zu berücksichtigen ist jedoch, daß es bei ungenügender Kalorienzufuhr oder bei Hunger nach kurzer Zeit zu einer Transporthyperlipämie kommt [17].

2. *Beeinflussung der Cholesterinsynthese.* Wie oben angegeben, ist das Koenzym A an der Cholesterinsynthese aus Essigsäurebruchstücken beteiligt. Von *Cottet* und Mitarbeiter wurde in Versuchen an Ratten und an Menschen nachgewiesen, daß sich mit Phenyläthyllessigsäure der Cholesterinspiegel senken ließ [17, 9]. Wahrscheinlich beruht diese Wirkung zu einem Teil auf der Blockierung des Koenzym A. Es sind jedoch Gefahren mit dieser Blockierung verbunden, da sie an zentraler Stelle in den Stoffwechsel eingreift. Eine weitere Beeinflussung der Cholesterinsynthese und des Blutspiegels versuchte man mit Hormonen.

Zwischen dem Blutholesterin einerseits, und dem menstruellen Zyklus, der Schilddrüsen-, Nebennieren- und Hypophysenfunktion andererseits, bestehen Beziehungen. Es ist bekannt, daß die Atherosklerose bei Frauen

vor der Menopause selten vorkommt, daß hingegen danach ein Anstieg dieser Erkrankung erfolgt. *Barr* und *Eder* zeigten einen bestimmten Unterschied in der Verteilung der alpha- und beta-Lipoproteide im Serum junger Frauen im Vergleich mit dem bei älteren Frauen und Männern. *Oliver* und *Boyd* fanden, daß die Gabe von Äthinylöstradiol an männliche Patienten mit einer Hypercholesterinämie einen Rückgang des Plasmacholesteringehaltes bewirkte. Man ist jedoch bei der Applikation von Östrogenen auf eine langfristige Behandlung angewiesen, da sich die pathologischen Serumlipoproteidwerte bald nach Absetzen dieser Therapie wieder einstellen. Diese Tatsache führt dazu, in der Anwendung der Östrogene zurückhaltend zu sein, da bei Männern der feminisierende Einfluß sehr stark wird, und auch bei Frauen Nebenerscheinungen auftreten. Gaben von Testosteron bessern das Krankheitsbild nicht, vielmehr vermögen sie bei gesunden Männern und Frauen die Lipoproteidverhältnisse pathologisch zu verändern [17, 6, 1].

Auch Schilddrüsenwirkstoffe werden für die Atherosklerosetherapie in Erwägung gezogen. *Boyd* und *Oliver* verabreichten an Hypothyroide und Euthyroide Trijodthyroessigsäure und sahen eine Verminderung des Plasmacholesterins ohne eine Zunahme des Grundumsatzes. Trijodthyronin zeigte bei Euthyroiden eine ähnliche Wirkung. Größere Dosen bringen allerdings einen entgegengesetzten Effekt hervor [2]. Jod, das seit langer Zeit als antiatherosklerotisches Mittel bekannt ist, wird in organischer und anorganischer Form verabreicht. Die Wirkung geht offenbar über die Schilddrüse, weil nach ihrer Entfernung keine Beeinflussung des Serumcholesterins gesehen wird [17].

Eine Möglichkeit, die hyperlipämische Atherosklerose zu beeinflussen, besteht in der Verabreichung polyensäurereicher Öle, deren senkende Wirkung auf den Blutgesamtfett- und -cholesterinspiegel erst in letzter Zeit ihre Erklärung fand [20].

3. *Mobilisation der Lipoidplaques in der Gefäßwand.* *Weitzel* und Mitarbeiter zeigten im Experiment an alten (3- bis 4jährigen) Hennen, daß die Vitamine A und E die Atherosklerose beeinflussen können. Die Wirkung

dieser fettlöslichen Vitamine soll auf ihrer Grenzflächenaktivität beruhen, besonders das Vitamin A entfaltet seine biologische Wirkung in den Grenzflächen des Tierkörpers [23]. In klinischen Untersuchungen konnte keine eindeutige Beeinflussung des Cholesterinspiegels beobachtet werden [18].

Versuche mit Vitamin C unternahm 1940 *Collazo*, der nach Verfütterung von Skorbutkost beim Meerschweinchen atherosklerotische Veränderungen in den Aorten fand [3]; *Willis* bestätigte diese Befunde [24]. Er wies bei Versuchen am Menschen auf Grund arteriographischer Untersuchungen der Arteria femoralis und poplitea einen günstigen Effekt des Vitamin C bei Atherosklerose nach [25].

Atherosklerotische Veränderungen bei Vitamin B<sub>6</sub>-Mangel stellte *Rinehart* in Experimenten am Rhesusaffen fest, er sieht in einer Vermehrung der Grundsubstanz des Bindegewebes die erste Veränderung an atherosklerotischen Aorten [13, 14]. Es ist jedoch unbekannt, ob sich diese experimentellen Ergebnisse auf den Menschen übertragen lassen.

Vom Vitamin B<sub>1</sub> ist bekannt, daß es als Kokarboxylase an der Umwandlung von Brenztraubensäure aus Kohlenhydraten in höhere Fettsäuren mitwirkt und die Ablagerung von Depotfett begünstigt, Aneurin fördert die Funktion der Kapillaren; bei Mangel kommt es zur Dilatation, Endotheldegeneration und Blutungen (*Alexander*) [7].

Ob Vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, Nikotinamid und Vitamin D auf den Cholesterinstoffwechsel wirken, ist unbekannt. Vitamin P hat eine die Kapillarresistenz steigernde Wirkung, die wohl auf einem Antagonismus zur Hyaluronidase beruht [7].

Von der Nikotinsäure ist nach Verabreichung hoher Dosen (bis 3 g täglich) eine Senkung erhöhter Blutcholesterinspiegel beschrieben worden, die mit großer Wahrscheinlichkeit auf eine Hemmung der Azetylierung (relativer Koenzym-A-Mangel) zurückzuführen sein dürfte [20].

4. *Lipotrope Substanzen.* Zur Senkung erhöhter Blutlipidwerte wurden lipotrope Substanzen, wie Cholin, Methionin, Inosit und Betain verwendet. Nach *Schettler*,

*Forbes* und *Weitzel* wurde jedoch keine anhaltende Normalisierung von Hyperlipämien und Hypercholesterinämien beim Menschen erzielt; das ist, wie *Schettler* angibt, nicht verwunderlich, „denn freies Cholesterin, das nach Cholinzufuhr zwar mit Galle vermehrt ausgeschieden wird, wird im Dünndarm wieder resorbiert, so daß der Gesamtcholesterinbestand sich nicht vermindert“ [17, 6, 22].

5. *Pflanzensterine*. Eine andere Möglichkeit, das Serumcholesterin zu reduzieren, besteht in der peroralen Zufuhr von Pflanzensterinen. *Peterson* zeigte im Tierexperiment, daß der alimentäre Anstieg des Blutcholesterins durch Verfütterung pflanzlicher Steroide gehemmt wird [12]. Auch am Menschen wurde nach Gabe von  $\beta$ -Sitosterin ein Rückgang von Serumcholesterin festgestellt [5]. Die Ursache der Cholesterinspiegelsenkung soll darin bestehen, daß das Sitosterin einen Teil der Kapazität des Cholesterin-Resorptions-Mechanismus für sich in Anspruch nimmt [8].

Wie diese Untersuchungsergebnisse zeigen, lassen sich nach Verabfolgung bestimmter Substanzen Veränderungen am Cholesterin-, Phosphatid- und Gesamtfettspiegel im Serum erkennen.

In der vorliegenden Arbeit soll an zwei Medikamenten:

1. Hormo-Gerobion<sup>1)</sup>

2.  $\beta$ -Sitosterin<sup>2)</sup>

die an insgesamt 61 Patienten verabreicht wurden, geprüft werden, ob Veränderungen am Cholesterin-, Phosphatid- und Gesamtfettspiegel im Serum auftreten.

Hormo-Gerobion wurde in einer Dosis von 5 bis 6 Kapseln täglich,  $\beta$ -Sitosterin von 3mal 2 Eßlöffel (= 15 g) täglich verwendet.

<sup>1)</sup> 1 Kapsel Hormo-Gerobion (E. Merck AG., Darmstadt) enthält:  
*Hormone*: Methyltestosteron 1 mg, Äthinylöstradiol 0,75 gamma, Trijodthyronin 5 gamma.

*Vitamine*: A Axerophtholpalmitat 5000 i.E., D<sub>3</sub> Cholecalciferol 1000 i.E., E alpha-Tocopherolazetat 10 mg, B<sub>1</sub> Thiamin-o-phosphorsäureester (Phosphat) 4 mg, B<sub>2</sub> Riboflavin-5-phosphorsaures Natrium 3 mg, Nikotinamid 25 mg, B<sub>6</sub> Pyridoxinhydrochlorid 4 mg, C Askorbinsäure 50 mg, P Rutin 10 mg.

*Lipotrope Substanzen*: Cholinbitartrat 50 mg, Inosit 50 mg.

<sup>2)</sup> D 29 von C. F. Boehringer & Soehne GmbH., Mannheim-Waldhof.

| Name | Alter | Datum      | RR        | Registr.<br>Stellen | $\Delta s$<br>(mm <sup>3</sup> ) | = $\Delta t$<br>(sec) | $\Delta t_2 - \Delta t_1$ | $\Delta t_3 - \Delta t_1$ | $\Delta t_3 - \Delta t_2$ |
|------|-------|------------|-----------|---------------------|----------------------------------|-----------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Et.  | 70    | 21. 8.     | 165/80    | Karotis:            | 2,8                              | 0,056                 | 0,022                     |                           |                           |
|      |       |            |           | Radialis            |                                  |                       |                           |                           |                           |
| Et.  | 70    | 29. 10.    | 165/80    | Radialis            | 3,9                              | 0,078                 |                           |                           |                           |
| Mü.  | 62    | 2. 9.      | 160/90    | Karotis:            | 2,3                              | 0,046                 | 0,010                     |                           |                           |
|      |       |            |           | Femorialis          |                                  |                       |                           |                           |                           |
| Mü.  | 62    | 2. 11.     | 160/90    | Femorialis          | 2,8                              | 0,056                 |                           |                           |                           |
| Se.  | 55    | 7. 10. 57  | 115/70    | Karotis:            | 1,8                              | 0,036                 | 0,024                     |                           |                           |
|      |       |            |           | Femorialis          |                                  |                       |                           |                           |                           |
| Se.  | 55    | 28. 11. 57 | 115/70    | Femorialis          | 3,0                              | 0,060                 |                           | 0,036                     | 0,012                     |
| Se.  | 55    | 25. 2. 58  | 115/70    | Femorialis          | 3,6                              | 0,078                 |                           |                           |                           |
| Ve.  | 60    | 27. 6.     | um 120/80 | Karotis:            | 3,7                              | 0,074                 | 0,012                     |                           |                           |
|      |       |            |           | Femorialis          |                                  |                       |                           |                           |                           |
| Ve.  | 60    | 6. 8.      | um 120/80 | Femorialis          | 4,3                              | 0,086                 |                           |                           |                           |
| Wo.  | 69    | 2. 12.     | 160/85    | Karotis:            | 2,6                              | 0,052                 | 0,016                     |                           |                           |
|      |       |            |           | Femorialis          |                                  |                       |                           |                           |                           |
| Wo.  | 69    | 15. 1.     | 150/80    | Femorialis          | 3,4                              | 0,068                 |                           |                           |                           |
| Zy.  | 61    | 1. 9.      | um 120/80 | Karotis:            | 2,7                              | 0,054                 | 0,008                     |                           |                           |
|      |       |            |           | Femorialis          |                                  |                       |                           |                           |                           |
| Zy.  | 61    | 24. 10.    | um 120/80 | Femorialis          | 3,1                              | 0,062                 |                           | 0,006                     | 0,002                     |
| Zy.  | 61    | 17. 12.    | um 120/80 | Femorialis          | 3,0                              | 0,060                 |                           |                           |                           |

Bezeichnungen:  $\Delta s$  = Wegdifferenz auf den Kurven;  $\Delta t$  = Wegdifferenz der Pulswellenverspätung der A. femoralis gegenüber der A. carotis umgerechnet in Zeitdifferenz;  $\Delta t_2 - \Delta t_1$  = Unterschied der Zeitdifferenzen vor und nach der Behandlung;  $\Delta t_1$  = Zeitdifferenz vor Behandlung;  $\Delta t_2$  = Zeitdifferenz nach ca. 8 Wochen Behandlung;  $\Delta t_3$  = Zeitdifferenz nach ca. 12 Wochen Behandlung.

## Methodik

Die Bestimmungen von Gesamt- und freiem Cholesterin wurden nach *Zlatkis* vorgenommen. Normalwert für das Gesamtcholesterin: 140 bis 200 mg<sup>0</sup>/<sub>0</sub> [19].

Der Serum-Gesamtfett-Gehalt wurde nach der von *Sperry* angegebenen Methode bestimmt [19, 22]. Normalwert für das Gesamtfett: 500 bis 700 mg<sup>0</sup>/<sub>0</sub>.

Die Phosphatide wurden nach feuchter Veraschung [11] bestimmt.

Lipoelektrophorese: Übliche Papierelektrophorese, Anfärbung der Lipide mit Sudanschwarz.

| Mittelwerte:           | Gesamt-<br>chol. mg <sup>0</sup> / <sub>0</sub> | Freies<br>Chol.mg <sup>0</sup> / <sub>0</sub> | Gesamt-<br>fett mg <sup>0</sup> / <sub>0</sub> | Phospha-<br>tide mg <sup>0</sup> / <sub>0</sub> |
|------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Gruppe A: 20 Patienten | 269,7                                           | 128,1                                         | 881                                            | 132,0                                           |
|                        | 212,1                                           | 106,7                                         | 828                                            | 105,3                                           |
| Gruppe B: 15 Patienten | 214,7                                           | 99,7                                          | 783                                            | 123,3                                           |
|                        | 217,3                                           | 103,5                                         | 727                                            | 124,0                                           |
| Gruppe C: 8 Patienten  | 217,3                                           | 114,1                                         | 906                                            | 138,8                                           |
|                        | 261,1                                           | 140,7                                         | 924                                            | 139,0                                           |

Tabelle 2

Gesamtzahl der Patienten: 43; Durchschnittsalter: 41 Jahre;  
Durchschnittliche Behandlungsdauer: 47 Tage

| Mittelwerte:          | Gesamt-<br>chol. mg <sup>0</sup> / <sub>0</sub> | Freies<br>Chol.mg <sup>0</sup> / <sub>0</sub> | Gesamt-<br>fett mg <sup>0</sup> / <sub>0</sub> | Phospha-<br>tide mg <sup>0</sup> / <sub>0</sub> |
|-----------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Gruppe A: 9 Patienten | 314,3                                           | 156,4                                         | 982                                            | 164,4                                           |
|                       | 236,0                                           | 132,6                                         | 873                                            | 133,8                                           |
| Gruppe B: 7 Patienten | 250,2                                           | 121,6                                         | 931                                            | 147,1                                           |
|                       | 235,5                                           | 122,3                                         | 853                                            | 110,1                                           |
| Gruppe C: 2 Patienten | 209,5                                           | 99,9                                          | 934                                            | 93,5                                            |
|                       | 246,3                                           | 160,3                                         | 982                                            | 96,2                                            |

Tabelle 3

Gesamtzahl der Patienten: 18; Durchschnittsalter: 55 Jahre;  
Durchschnittliche Behandlungsdauer: 32 Tage

## Ergebnisse

Die Ergebnisse wurden tabellarisch zusammengestellt und in drei Gruppen eingeteilt:

Gruppe A: mit abfallenden Cholesterinwerten,

Gruppe B: mit annähernd gleichbleibenden Cholesterinwerten und

Gruppe C: mit ansteigenden Cholesterinwerten.

Jede Gruppe wurde für sich ausgewertet. Von den einzelnen Patienten ist jeweils nur der Wert vor Beginn und der nach Beendigung der Therapie zur Bestimmung der Gruppenmittelwerte herangezogen worden.

Ergebnisse bei der Hormo-Gerobion-Behandlung (Tabelle 2): Es wurden insgesamt 43 Patienten untersucht, die über verschieden lange Zeit beobachtet wurden. Die Gruppe A umfaßte 20 Patienten. Der mittlere Gesamtcholesterinabfall betrug  $57,6 \text{ mg}^0/\text{o}$  ( $= 21,3^0/\text{o}$  mittlerer Abfall). Desgleichen fielen bei dieser Gruppe das freie Cholesterin um  $21,4 \text{ mg}^0/\text{o}$  ( $= 16,6^0/\text{o}$ ), das Gesamtfett um  $53 \text{ mg}^0/\text{o}$  ( $= 6,0^0/\text{o}$ ) und die Phosphatide um  $26,7 \text{ mg}^0/\text{o}$  ( $= 20,2^0/\text{o}$ ) im Mittel ab.

Die Gruppe B umfaßte 15 Patienten. Das Gesamtcholesterin war mit einem mittleren Anstieg von  $2,6 \text{ mg}^0/\text{o}$  annähernd gleich geblieben, was auch für das freie Cholesterin mit einem mittleren Anstieg von  $3,8 \text{ mg}^0/\text{o}$  und für die Phosphatide mit einem mittleren Anstieg von  $0,7 \text{ mg}^0/\text{o}$  gefunden wurde. Das Gesamtfett zeigte einen mittleren Anstieg von  $56 \text{ mg}^0/\text{o}$  ( $= 7,1^0/\text{o}$ ), der im Bereich der physiologischen Schwankungsbreite liegt. Bei Gruppe C (8 Patienten) ergab sich ein mittlerer Anstieg des Gesamtcholesterins um  $43,8 \text{ mg}^0/\text{o}$  ( $= 20,1^0/\text{o}$ ), des freien Cholesterins um  $26,6 \text{ mg}^0/\text{o}$  ( $= 23,3^0/\text{o}$ ) und der Phosphatide um  $0,2 \text{ mg}^0/\text{o}$ . Das Gesamtfett blieb mit  $5 \text{ mg}^0/\text{o}$  annähernd gleich.

Von den mittels der Lipoelektrophorese mehrfach untersuchten Fällen [12] wurde bei der Hälfte ein Absinken der schnell wandernden Lipoproteide ( $\alpha_1$ -Fraktion) und bei den restlichen Fällen ein Gleichbleiben oder eine vorübergehende Zunahme festgestellt. Bemerkenswerterweise zeigten die Lipide in den anderen Fraktionen ( $\beta$ -Bereich und „Chylomikronen-Schleppe“ im  $\gamma$ -Globulinbereich) keine Veränderungen.

Bei 6 Patienten wurde vor und nach acht, zum Teil zwölf Wochen dauernder Behandlung mit Hormo-Gerobion die Differenz ( $\Delta t$ ) der Pulswellenlaufzeiten zur A. carotis links und A. femoralis links (in einem Fall Karotis/Radialis links) bestimmt. Übereinstimmend wurde die Differenz nach der Behandlung in allen Fällen größer (um  $\Delta t_x$  bis  $\Delta t_1$ ), d. h. die Pulswellengeschwindigkeit hatte abgenommen. Dieser Befund läßt bei etwa gleichbleibendem Blutdruck auf eine Zunahme der Wandelastizität der Arterien schließen (Tabelle 1).

Ergebnisse bei der Behandlung mit  $\beta$ -Sitosterin (Tabelle 3): An insgesamt 18 Patienten wurde  $\beta$ -Sitosterin in einer Dosis von 3mal 2 Eßlöffel täglich über verschieden lange Zeit verabreicht.

Die Gruppe A umfaßt 9 Patienten. Das Gesamtcholesterin zeigte einen mittleren Abfall von 78,3 mg<sup>0</sup>/<sub>0</sub> (= 24,8<sup>0</sup>/<sub>0</sub>). Der mittlere Abfall des freien Cholesterin betrug 23,8 mg<sup>0</sup>/<sub>0</sub> (= 15,2<sup>0</sup>/<sub>0</sub>), der des Gesamtfettes 109 mg<sup>0</sup>/<sub>0</sub> (= 11,1<sup>0</sup>/<sub>0</sub>), der der Phosphatide 30,6 mg<sup>0</sup>/<sub>0</sub> (= 18,6<sup>0</sup>/<sub>0</sub>).

Die Gruppe B bestand aus 7 Patienten. Hierbei ergaben sich annähernd gleiche Werte mit Ausnahme der Phosphatide. Das Gesamtcholesterin zeigte einen mittleren Abfall von 14,7 mg<sup>0</sup>/<sub>0</sub> (= 5,8<sup>0</sup>/<sub>0</sub>) das freie Cholesterin einen mittleren Anstieg von 0,7 mg<sup>0</sup>/<sub>0</sub>, das Gesamtfett einen mittleren Abfall von 78 mg<sup>0</sup>/<sub>0</sub> (= 8,3<sup>0</sup>/<sub>0</sub>), während die Phosphatide einen mittleren Abfall von 37,0 mg<sup>0</sup>/<sub>0</sub> (= 25,1<sup>0</sup>/<sub>0</sub>) ergaben.

Die Gruppe C, bestehend aus 2 Patienten, zeigte ansteigende Werte des Gesamtcholesterins von 36,8 mg<sup>0</sup>/<sub>0</sub> (= 17,5<sup>0</sup>/<sub>0</sub>) und des freien Cholesterins von 60,4 mg<sup>0</sup>/<sub>0</sub> (= 60,4<sup>0</sup>/<sub>0</sub>) mittleren Anstiegs. Das Gesamtfett mit einem mittleren Anstieg von 48,0 mg<sup>0</sup>/<sub>0</sub> und die Phosphatide mit einem solchen von 2,7 mg<sup>0</sup>/<sub>0</sub> ergaben keine deutlichen Veränderungen.

Zusammenfassend sahen wir nach Verabreichung von Hormo-Gerobion ein Absinken des Serumcholesterins in 47<sup>0</sup>/<sub>0</sub> der Fälle. Bei 39<sup>0</sup>/<sub>0</sub> blieb der Cholesterinspiegel annähernd gleich, bei 18<sup>0</sup>/<sub>0</sub> war sogar eine Zunahme festzustellen. In ähnlicher Weise verhielten sich auch das freie Cholesterin, das Gesamtfett und die Phosphatide.

Das subjektive Befinden der Patienten besserte sich nahezu in allen Fällen. Objektiv ließ sich eine Besserung der allgemeinen „Tonisierung“ und bei älteren, untergeordneten Patienten eine Gewichtszunahme feststellen.

Nach  $\beta$ -Sitosterin-Applikation kam es bei 9, von insgesamt 18 Patienten, zu einem Abfall, bei 7 zu keiner wesentlichen Veränderung und bei 2 Patienten zu einem Anstieg des Gesamtcholesterinspiegels. Auch hier zeigten das freie Cholesterin, das Gesamtfett und die Phosphatide ein ähnliches Verhalten.

Nachdem sich bei Prüfung der Abhängigkeit der Ergebnisse von der Lokalisation der Atherosklerose kein weiteres Unterscheidungsmerkmal ergeben hatte, wurden die Ergebnisse in Kurzform dargestellt.

### Diskussion

Ohne im einzelnen auf die Problematik der Prüfung antiatherosklerotischer Medikamente eingehen zu wollen, bedürfen die Ergebnisse unserer Versuchsreihe in mehreren Punkten der Diskussion.

Die wesentlichen Wirkstoffe des Präparates HormoGerobion, die Vitamine A und E, waren bereits Gegenstand mehrerer klinischer und experimenteller Untersuchungen. Die von *Weitzel* und Mitarbeiter beschriebene Wirkung auf die Spontanatherosklerose alter Hennen (Verminderung des Aortengesamtfettes und des Cholesterins) konnte bisher in klinischen Nachprüfungen nicht sicher belegt werden. Hierfür können zum Teil methodische Schwierigkeiten (Störung des Cholesterinnachweises mit der Methode nach *Schönheimer* und *Sperry* durch Vitamin A) angeführt werden, zum Teil dürfte dafür aber auch die Heterogenität des unter der Bezeichnung „Atherosklerose“ zusammengefaßten Patientengutes verantwortlich sein. Die von uns mit rund 50% ermittelte „Erfolgsquote“ muß im Vergleich mit den bisherigen Ergebnissen der Atherosklerosetherapie und der Auswertung der klinischen Prüfung der Vitamin-A+E-Kombination als relativ günstig angesehen werden. Die Ursache sehen wir vorwiegend in der von uns verwendeten Dosierung. Die aus der Prüfung von *Schettler* hervorgehende bevorzugte Indikation in der Behandlung der

Zerebralsklerose [18] läßt sich aus unserem Material nicht ableiten.

Das Präparat erscheint uns als Basis- und Intervalltherapeutikum der Altersatherosklerose brauchbar, wenn auch über den Wirkungsmechanismus nach wie vor Unklarheit besteht.

Die Verwendung eines Sterins zur Behandlung der Atherosklerose mutet eigentümlich an. Sie läßt sich jedoch durch eingehende tierexperimentelle Untersuchungen stützen [21].

Der Einfluß des Sitosterins auf den Cholesterinstoffwechsel und den Cholesterinblutspiegel muß vorwiegend in einer Behinderung der Cholesterinresorption gesehen werden. Zu diesem Effekt tritt ein zweiter, offenbar direkt die Cholesterinsynthese hemmender hinzu, so daß bei Verabreichung großer Mengen des pflanzlichen Sterins Sitosterin eine Senkung des Serumcholesterinspiegels bei 50% unserer Patienten um 20% eintrat. Die notwendige Zufuhr großer Mengen (10 bis 20 g täglich) an Sitosterin wird der therapeutischen Anwendung Grenzen setzen.

Ein Therapieversuch ist besonders bei reinen Formen der essentiellen Hypercholesterinämie angezeigt, die mit den übrigen Medikamenten nur wenig zu beeinflussen sind. Allerdings ist das Präparat in Deutschland nicht erhältlich.

#### *Schrifttum*

- [1] Barr, D. P.: Sympos. Arteriosklerose, Basel (1956), 379.
- [2] Boyd, G. S., M. F. Oliver: Sympos. Arteriosklerose, Basel (1956), 394.
- [3] Collazo, J. A.: Schweiz. med. Wschr. 70 (1940), 816.
- [4] Cornforth, J. W.: J. Lipid Research 1, 1 (1959), 16.
- [5] Farquhar, J. W., R. E. Smith, M. E. Dempsey: Circulation 14 (1956).
- [6] Forbes, I. C.: Repr. from Americ. Pract. Digest of Treatmt. 6, (1955), 6.
- [7] Henning, N.: In L. Heilmeyer, Lehrbuch der speziellen pathologischen Physiologie, G. Fischer Verlag, Stuttgart (1955), 406.
- [8] Joy, A. C., Tsung-Min Lin, E. Karvonen: Amer. J. Physiol. 183 (1955).
- [9] Kongreßbericht der Deutschen Therapiewoche 1956 über Cottet, Medizinische 39 (1956), 1383.
- [10] Lindgren, F. T., J. W. Gofman: Sympos. Arteriosklerose, Basel (1956), 176.
- [11] Lohmann, K., L. Jendrassik: Biochem. Zschr. 178 (1926), 419.
- [12] Peterson, D. W., C. W. Nichols, I. A. Shenor: J. Nutrit. 47 (1955), 57.
- [13] Rinehart, J. F., L. D. Greenberg: Amer. J. Path. 25 (1949), 481.
- [14] Rinehart, J. F., L. D. Greenberg: Fed. Proc. 7 (1948), 278.
- [15] Schettler, G.: Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. 6 (1955), 314.

- [16] Schettler, G., K. W. Brückel: *Nauheim. Fortbild.-Lehrgang* 23 (1958), 49.
- [17] Schettler, G.: *Medizinische, Sonderdruck* 36 (1955), 3.
- [18] Schettler, G., K. Kirsch, E. Kuhn, M. Knedel, H. Ott, H. Schlüssel, P. Schölmerich, W. Günther: *Dtsch. med. Wschr.* 17 (1960), 732.
- [19] Schön, H.: *Ärztl. Labor* 3 (1957), 22.
- [20] Schön, H.: *Med. Klin.* 7 (1960), 260.
- [21] Schön, H., P. Engelhardt: *Arzneimittel-Forsch.* 10 (1960), 491.
- [22] Sperry, W. M., C. F. Brand: *J. biol. Chem.* 213 (1936), 533.
- [23] Weitzel, G.: *Sympos. Arteriosklerose, Basel* (1956), 357.
- [24] Weitzel, G., H. Schön, F. Gey: *Klin. Wschr.* 33 (1955), 772.
- [25] Willis, G. C.: *Canad. Med. Ass. J.* 69 (1953), 17.
- [26] Willis, G. C., A. W. Ligth and W. S. Gow.: *Canad. Med. Ass. J.* 71 (1954), 562.
- [27] Windaus, A.: *Hoppe-Seylers Zschr. physiol. Chem.* 67 (1910), 174.

*Anschr. d. Verff.: Erlangen, Med. Univ.-Klinik*

DK 616.13—004.6—085

## LEBENS LAUF

Am 15. Dezember 1932 wurde ich, Bernhard Doebl, als Sohn des Arztes Dr. Hans Doebl und seiner Ehefrau Julie, geb. Nadler in Hacklberg bei Passau geboren.

Nach vierjährigem Volksschulbesuch trat ich in das Humanistische Gymnasium in Passau ein, wo ich 1953 das Abitur ablegte. Im Herbst desselben Jahres bezog ich die Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen, wo ich nach fünf vorklinischen Semestern die ärztliche Vorprüfung und nach weiteren 6 klinischen Semestern (1959) die ärztliche Prüfung ablegte.

Meine Tätigkeit als Medizinalassistent begann an der Medizinischen Universitätsklinik in Erlangen (7 Monate). Hierauf arbeitete ich 4 Monate auf der inneren, 5 Monate auf der chirurgischen und 4 Monate auf der gynäkologischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses in Passau. Zur Zeit bin ich am Pathologischen Institut der Universität Erlangen tätig.

